WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE **PCT** INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: A61M 15/00, A61K 9/20, A61J 3/10

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/14490

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

7. Juli 1994 (07.07.94)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/01158

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 1993 (11.05.93)

(30) Prioritätsdaten:

P 42 43 649.4

23. December 1992 (23.12.92)

HUGEMANN, Bembard (71)(72) Anmelder und Erfinder: [DE/DE]; Heinrich Seliger-Strasse 49, D-60528 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BURGSCHAT, Hans, G. [DE/DE]; Alfred Nobel Strasse 2, D-55124 Mainz-Gonzenheim (DE). HEIDE, Helmut [DE/DE]; am Hobenstein 14, D-65779 Kelkheim (DE). PABST, Joachim [DE/DE]; Rossbergring 107, D-6107 Reinheim (DE).

(74) Anwalt: ROESNER, Werner, P.; Geierseld 45, D-65812 Bad Soden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK. UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: COMPACTED DRUG BODY FOR USE IN THE MECHANICAL GENERATION OF INHALABLE ACTIVE-SUBSTANCE PARTICLES

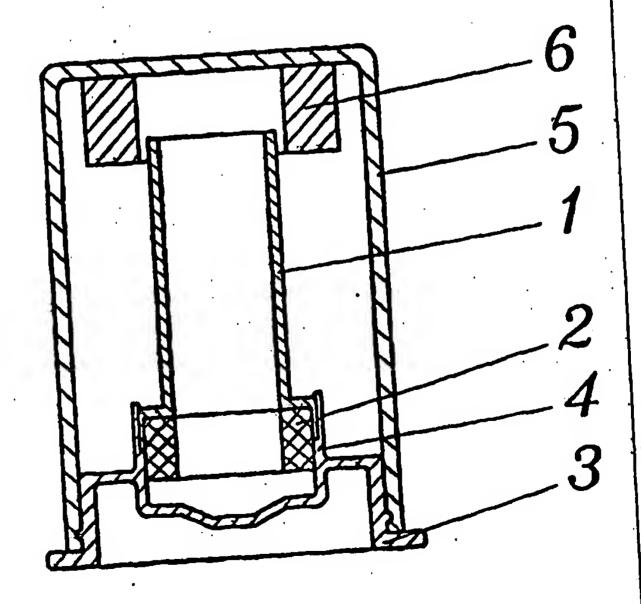
(54) Bezeichnung: VERFESTIGTER ARZNEISTOFFVORRAT FÜR DIE MECHANISCHE ERZEUGUNG INHALIERBARER WIRK-STOFFPARTIKEL

(57) Abstract

The invention concerns a compacted drug body with an isotropic solid structure, the compacted body being produced by isostatic compression.

(57) Zusammenfassung

Versestigter Arzneistoffvorrat mit einem isotropen Peststoffgefüge, der durch isostatisches Pressen hergestellt ist.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

1444				MOR	Mandamen
AT AU BB BE BY BG BJ BR BY CA CO CE CI CM CX CX DE DK	Osterreich Australien Barbados Belgien Burtina Paso Bulgarien Benin Brazilien Belarus Kanada Zentrale Afrikanische Republik Koupo Schweiz Côte d'Ivotre Kamerun China Tuchechoslowakei Tuchechische Republik Deutschland Dinemark	GA GB GB GB GB GB GB GB GB GB GB GB GB GB	Cahon Vereinisten Königreich Coorgien Coinca Cotechenised Ungarn Iriand Italien Ispan Kenya Kirgiristen Demokratische Velksrepublik Korca Republik Korca Resuchtian Liccitorstein Sri Lanka Lutemburg Lettand Monaco Republik Moldan Madaguskar	MW NE NL NO NZ PL FT BO SE SE SE ST TG TJ TI UA US	Maintenance Malawi Niger Nicortande Norwegen Newestand Polen Portugal Ruministo Ruministo Ruministo Sudan Schweden Sloweden Sloweden Sloweden Sloweden Techni Togo Tadachikintan Thinked und Tobago Ukraine Vereinigte Staaten von Amerika Usbekistan
	-	-		us	
				UZ	
25	Species 4	ML	Mali	VN	Victum
yl Fr	Pinnland Prankreich	MON	Mongold		

- 1 -

Beschreibung

Verfestigter Arzneistoffvorrat für die mechanische Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel

Die Erfindung betrifft einen verfestigten Arzneistoffvorrat in Form eines Festkörpers, von dem mittels mechanischer Werkzeuge, wie z.B. einer Stirnfräse, Wirkstoffpartikel abgearbeitet und durch Inhalation in den Atemtrakt gesaugt werden.

Aus der europäischen Patentanmeldung 0407 028 A 2 ist ein Inhalator bekannt, bei dem das Medikament als sogenannter "compacted body" im Inhalator angeordnet ist. Unter "compacted body" wird hierbei ein Medikament verstanden, das aus losem Pulver so weitgehend zusammengepreßt wird, daß die Wirkstoffpartikel bis zum Abrieb zusammenhalten. Als Preßdrücke werden in der Anmeldung genannt 1 x 104 bis 15 x 104 Nm-2 und 30 x 104 bis 150x 104 Nm-2. Bei derartigen Drücken ist der Pulverpreßling trotz der Kompaktierung hoch porös und gasdurchlässig. Der Hinweis in der Anmeldung, daß der"compacted body" bei relativ niedrigem Druck aus mikronisiertem Wirkstoff hergestellt wird, bedeutet, daß die abzuarbeitenden Wirkstoffpartikel eine mikronisierte Struktur beibehalten. Derartig feine Pulver stellen nun bekanntlich physikochemisch hochaktive Phasenzustände dar, die im Hinblick auf die Inhalationsanwendung folgende negative Eigenschaften besitzen:

- Mikronisierte Pulver neigen nahezu augenblicklich zur Agglomeration und bilden dann größere Partikelverbünde, die nicht mehr inhalierbar sind bzw. die Dosierein-richtungen garnicht erst in reproduzierbarer Weise verlassen können.
- Mikronisierte Pulver können sich bei der Lagerung und

BERICHTIGTES BLATT (REGEL 91)
ISA/EP

beim Transport entmischen. Dies bezieht sich insbesondere auf Pulvergemenge unterschiedlicher Substanzen.

- Bedingt durch die sehr große spezifische Oberfläche sind mikronisierte Pulver chemisch sehr aktiv und neisen zur Lagerinstabilität (Wasseraufnahme, Oxidation und dgl.)

Aufgrund dieser Eigenschaften sind Inhalatorsysteme, die auf der Verwendung loser bzw. leicht kompaktierter mikronisierter Ausgangsstoffe beruhen, in ihrer Funktion hinsichtlich Dosiergenauigkeit, Arzneistoffsicherheit, Besichtlich Dosiergenauigkeit unbefriedigend.

Durch die DE-OS 40 27 390 ist ein Inhalator bekannt, bei dem die medizinische Substanz in verfestigter Tablettenform vorhanden ist und die Wirkstoffpartikel mittels einer Bürste abgearbeitet werden. An technischen Daten über die Verfestigung ist lediglich erwähnt, daß die Ausgangsgröße für das kompaktierte Pulver < 10 jun ist. Dies bedeutet, daß es sich auch hier um mikronisierte Pulver mit den oben aufgeführten Nachteilen handelt.

Aufgabe der Erfindung ist ein verfestigter Arzneistoffvorrat für die mechanische Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel, welcher die erwähnten Nachteile vermeidet.

Gemäß der Erfindung wird vorgeschlagen, daß der Arzneistoffvorrat ein isotropes Feststoffgefüge aufweist. Hierunter wird verstanden, daß in einem monolithischen Festkörper die Bindefestigkeit von Korn zu Korn in der gleichen Größenordnung liegt wie die spezifische Eigenfestigkeit der gefügebildenden Bestandteile. Hierbei ist die Festigkeit, Dichte und Zusammensetzung des Festkörperschomogen.

Der erfindungsgemäße feste und homogene Aufbau des Arzneistoffvorrates erlaubt eine definierte und damit eine in der Dosierung reproduzierbare Abarbeitung von Wirkstoffpartikelmengen. Lose eingebundene Partikelverbünde und Agglomerate können nicht entstehen.

Der verfestigte Arzneimittelvorrat kann in beliebiger Form hergestellt werden. Bevorzugt ist dieser als dickwandiger Ringkörper ausgebildet. Diese geometrische Gestaltung des Arzneistoffvorrats weist folgende Vorteile auf:

Der innere Hohlraum des Ringes kann als Anfang des Inhalationsrohres benutzt werden, so daß die Wirkstoffpartikel unmittelbar nach ihrer Generierung in das Inhalationsrohr eintreten können. Tote Strömungszonen werden hierdurch vermieden. Bei einem Ring kann die Wandstärke so gewählt werden, daß die Unterschiede der Geschwindigkeiten des Abarbeitungselementes am inneren und äußeren Ringdurchmesser in bezug auf die Gesamtfläche zu vernachlässigen sind. Bekanntlich wäre die Geschwindigkeit im Zentrum eines Vollkörpers Null. Dies würde zu einem undefinierten Abtrag vom Wirkstoffkörper und damit undefinierter Partikelgenerierung führen.

Der erfindungsgemäße Arzneistoffvorrat kann aus reinen Arzneistoffen allein oder Arzneistoff-Trägerstoff-Kombinationen hergestellt werden, die sich als Aerosole inhalieren und zur Behandlung bestimmter Krankheiten einsetzen lassen.

Durch die Vorteile der neuen erfindungsgemäßen Arzneistoffzubereitung werden die Therapiemöglichkeiten erheblich erweitert. Neben den heute bekannten und
etablierten Therapiemöglichkeiten der Atemwegserkrankungen, wie z.B. Asthma, werden durch die erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung nicht nur die etablierten
Arzneimittel sondern auch weitere, bisher nicht über die

_ 1 -

Atemwege applizierbare Wirkstoffe inhalierbar. Es sind dies insbesondere:

z.B. aus der Gruppe der Betamimetika: Fenoterol, z.B. aus der Gruppe der Betamimetika: Fenoterol, Salbutamol. Salmetarol, Terbutalin u.a. sowie deren pharmakologisch aktive Enantiomere aus der Gruppe der Anticholinergika: Ipratopiumbromid u.a.

aus der Gruppe der Steroide: Budesonid, R-Budesonid, Beclamtason, Fluticason u.a. aus der Gruppe der Antiallergika: Dinatriumchromoglycat, Ketotifen u.a. aus der Gruppe der PAF-Antagonisten: Gingkolide, WEB-2086 u.a.

Sonstige Atemwegstherapeutika wie z.B. Amilorid, Furosemid, Kalium-Kanal-Aktivatoren, Leukotrien-Inhibitoren und Bradikinin-Antagonisten Peptidhormone

Insulin, Calcitonin, Desmopressin u.a.
Arzneistoffe zur Suchtbekämpfung
Nicotin, Methadon, Levomethadon u.a.
Narkoanalgetica/Neuroleptanalgetica
Buprenorphin, Dehydrocodein, Fentanyl u.a.
Alkaloide

z.B. Scopolamin u.a. Chemotherapeutika z.B. Pentamidin u.a.

Diese Wirkstoffe können in Pulverform allein oder in homogener Verteilung mit wirkungsneutralen Zusatzstoffen gemischt werden, die für eine Inhalationsapplikation geeignet sind. Durch Verwendung von diesen Zusatzstoffen sind folgende Funktionen vorbestimmbar:

- Verdünnung hochwirksamer Arzneistoffe
- Anpassung der spezifischen mechanischen Abtragungseigenschaften des Wirkstoffkörpers gegenüber dem Abtragungselement des Inhalators
- Trägerstoffe zur Anpassung der Verarbeitungseigenschaften der Wirkstoff/Trägerstoff-Kombination an die Herstellungstechnik.

Als wirkungsneutrale Trägerstoffe kommen derzeit z.B. Laktose, Glukose, Mannit, Kochsalz und Mischungen aus diesen in Frage, die sich zur Einstellung bestimmter Verarbeitungs- und Abriebeigenschaften sowie zur Verdünnung der Wirkstoffe in den Abriebpartikeln als vorteilhaft erwiesen haben.

Erfindungsgemäß werden verfestigte Arzneistoffvorräte mit einem isotropen Feststoffgefüge aus schüttfähigen pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise Granulaten, durch isostatisches Pressen bei Drücken zwischen 50 und 500 Megapascal hergestellt. Unter isostatischem Pressen wird die allseitige gleichmäßige Druckübertragung auf das Schüttgut verstanden. Hierzu werden beispielsweise entsprechend geformte elastische Matrizen verwendet, die mittels hydraulischem Druck zu dem gewünschten Körper verformt werden. Hierbei entsteht ein homogenes, gleichförmig dichtes und texturloses Gefüge, welches die Anforderungen an Arzneistoffvorräte in Inhalatoren in optimaler Weise erfüllt.

In Weiterbildung der Erfindung wird zur Herstellung isotroper verfestigter Arzneistoffvorräte Spritzgießen plastifizierter Massen, Schmelzverfahren, Druckguß und dergleichen angewandt.

Die Beständigkeit der erfindungsgemäßen Zubereitungsform gegenüber chemischer Alterung, Feuchtigkeitsaufnahme und sonstigen Veränderungen (Lagerstabilität) ist eine weitere vorteilhafte Eigenschaft. Durch die Reduzierung der aktiven Oberfläche infolge der erfindungsgemäßen Kompaktierung der Ausgangsstoffe wird eine erhebliche Verbesserung der Lagerstabilität erreicht.

In den Zeichnungen ist die Erfindung näher beschrieben:

- Fig. 1 zeigt im Schnitt die erfindungsgemäße Verpackungseinheit des Arzneistoffvorrates,
- Fig. 2 zeigt eine Originalmeßkurve der Partikelverteilung des nicht mikronisierten Ausgangspulvers zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Ringtablette,
- Fig. 3 zeigt eine entsprechende Meßkurve der generierten Mikropartikel aus einer erfindungsgemäß hergestellten Ringtablette aus diesem Pulver (Fig.2).

Besonders bei empfindlichen Wirkstoffen, wie zum Beispiel stark hygroskopischen Substanzen, wird die notwendige Lagerstabilität durch eine entsprechende Verpackung des Arzneistoffvorrätes 2 (Fig. 1) unterstützt. Der erfindungsgemäße Arzneistoffvorrat 2 wird in ein Inhalationsrohr 1 eingesetzt und zusammen mit dem Inhalationsrohr beim Auswechseln des verbrauchten Wirkstoffkörpers ausgetauscht. Der Arzneistoffvorrat und das Inhalationsrohr sind zusammen in einem Behälter untergebracht, der gleichzeitig als Verschlußkappe für den Inhalator dient.

Im oberen Teil der Verschlußkappe 5 befindet sich ein luftdurchlässiger Behälter 6, in dem sich ein Trockenmittel befindet, welches den Arzneimittelvorrat in Form der Ringtablette 2 zuverlässig vor Feuchtigkeitsaufnahme schützt. Da die Verschlußkappe 5 beim Austausch des Inhalationsrohres 1 und des Arzneistoffvortausch

rats gleichzeitig als Verschlußkappe eines Aerosolgenerators dient, verbleibt das Trocknungsmittel 6 über die gesamte Verbrauchsperiode beim Arzneistoffvorrat und wird erst nach dessen Verbrauch durch eine neue Einheit aus Inhalationsrohr 1, Arzneistoffvorrat 2, Verschlußkappe 5 und Trocknungsmittel 6 ersetzt. Eine vor mechanischer und chemischer Zerstörung sichere Verwahrung des Arzneistoff-Formkörpers in der erfindungsgemäßen Verpackungseinheit wird gemäß fig. 1 durch ein Sockelelement 3 komplettiert in welches das Inhalationsrohr 1 mittels einer "Snap-In-Vorrichtung" 4 eingerastet wird. Ein hermetischer Verschluß der gesamten Verpackung wird durch eine zweite "Snap-In-Vorrichtung" zwischen Sockelelement 3 und Verschlußkappe 5 erreicht.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Arzneistoffzubereitung hinsichtlich einer reproduzierbaren Generierung lungengängiger Feinpartikel wird durch die Figuren 2 und 3 dokumentiert. Es handelt sich in beiden Fällen um originale Schreiberdiagramme der Partikelgrößenverteilung nach den Volumenanteilen und zwar in Fig. 2 der nicht mikronisierten Ausgangsmischung aus 25% Salbutamol und 75% Laktose. In Fig. 3 wird die Partikelgrößenverteilung des mechanisch generierten Aerosols aus einer erfindungsgemäß hergestellten Ringtablette aus dieser Mischung dargestellt, die nach einer besonders vorteilhaften Herstellungsart durch isostatisches Pressen bei 250 MPa homogen verdichtet wurde.

Wie aus Fig. 2 ersichtlich ist, erstreckt sich die Partikelverteilung der Ausgangsmischung über einen sehr großen Bereich zwischen O bis über 200/mm Partikel-bzw Granulatdurchmesser. Im eigentlichen lungengängigen Bereich zwischen O,5 bis ca. 10/mm sind in diesem Aus-

gangsmaterial nur sehr geringe Anteile vertreten. In Fig. 3 ist die Partikelverteilung nach der mechanischen Aerosolgenerierung aus einer Ringtablette dargestellt, die aus der oben erwähnten Ausgangsmischung hergestellt wurde. Wie ersichtlich, befinden sich in diesem Spektrum ausschließlich inhalierbare, lungengängige Partikel im Bereich von 0,5 bis 7.5 /m, wobei Gesamtmengen – je nach Arzneistoff – zwischen ca 10 bis 5000 Mikrogramm einstellbar sind.

Patentansprüche

- Verfestigter Arzneistoffvorrat für die mechanische Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel, dadurch gekennzeichnet, daß dieser ein isotropes Feststoffgefüge aufweist.
- Arzneistoffvorrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dieser als dickwandiger Ringkörper ausgebildet ist.
- 3. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß dieser mindestens eine der folgenden pharmazeutischen Wirkstoffgruppen aufweist:

Atemwegstherapeutika
aus der Gruppe der Betamimetika, wie Fenoterol, Slbutamol, Salmetarol
Terbutalin sowie deren pharmakologisch aktive
Enantiomere,
aus der Gruppe der Anticholinergika, wie Ipratropiumbromid

aus der Gruppe der Steroide, wie Budesonid, R-Budesonid, Beclometason, Fluticason aus der Gruppe der Antiallergika, wie Dinatriumchromoglycat, Ketodifen aus der Gruppe der PAF-Antagonisten, wie Gingkolide, WEB-2086

sowie die Therapeutika Amilorid, Furosemid, Kalium-Kanak-Aktivatoren, Leukotrien-Inhibitoren und Bradikinin-Antagonisten.

Peptidhormone wie Insulin, Calcitonin, Desmopressin Arzneistoffe zur Suchtbekämpfung wie Nicotin, Methadon, Levomethadon

ERSATZBLATT .

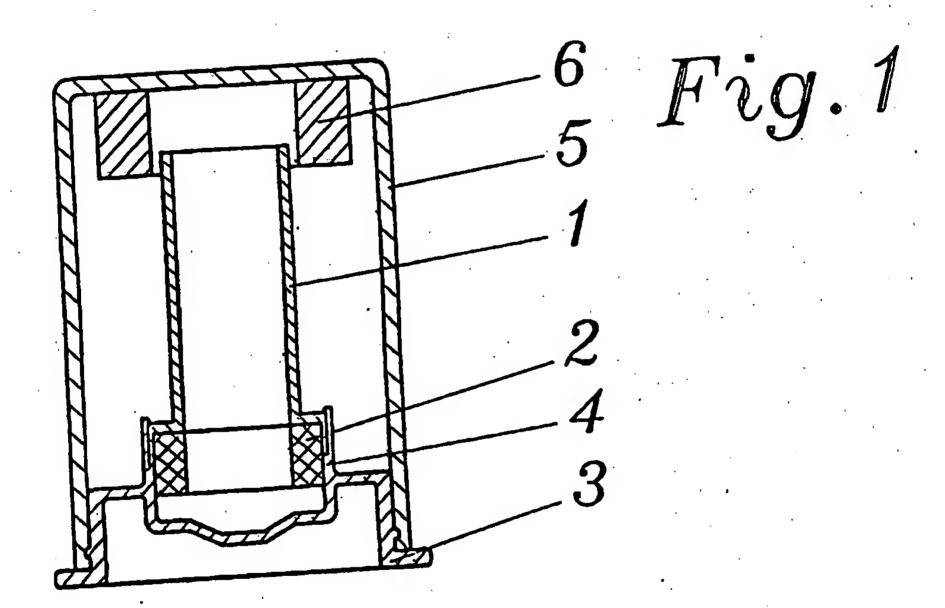
Narkoaralgetica/Neuroleptanalgetika
wie Buprenorphin, Dehydrocodein
Alkaloide
wie Scopolamin
Chemotherapeutika
wie Pentamidin

- 4. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mit wirkungsneutralen Trägerstoffen, wie Laktose, Glukose, Mannit oder Kochsalz kombiniert sind.
- 5. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch
 gekennzeichnet, daß diese aus Arzneistoffzubereitungen
 durch isostatisches Pressen, vorzugsweise bei Drücken
 im Bereich zwischen 50 und 500 Megapascal, hergestellt
 werden.
- 6. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch
 gekennzeichnet, daß diese aus Arzneimittelzubereitungen
 durch Spritzgießen plastifizierter Massen hergestellt
 werden.
- 7. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch
 gekennzeichnet, daß diese aus Arzneimittelzubereitungen
 im Schmelzverfahren hergestellt werden.
- 8. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch
 gekennzeichnet, daß diese aus Arzneimittelzubereitungen
 durch Druckguß hergestellt werden.

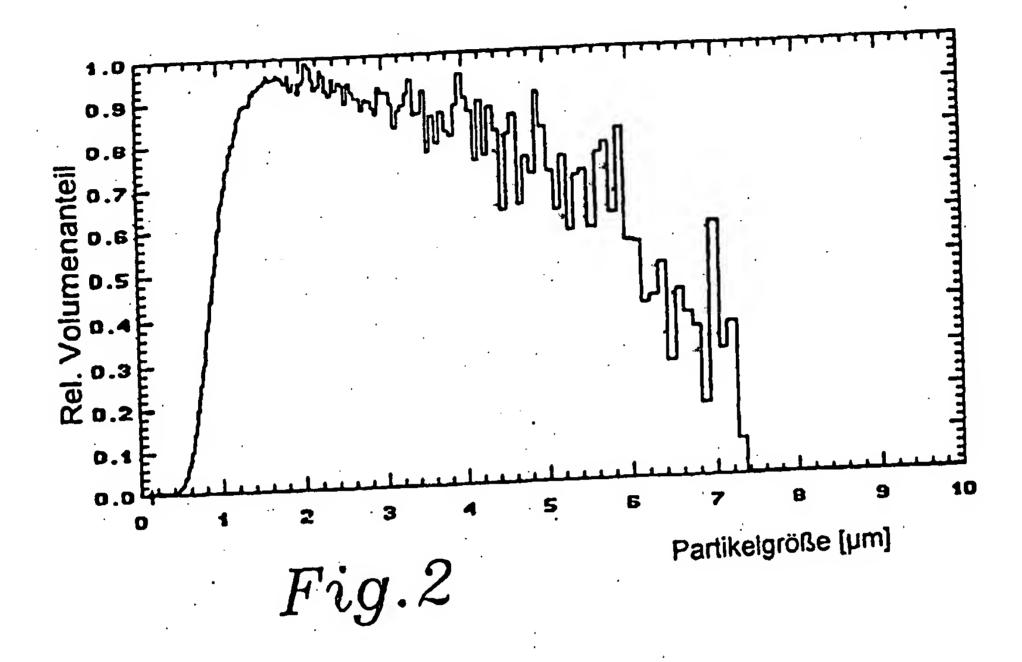
ERSATZBLATT

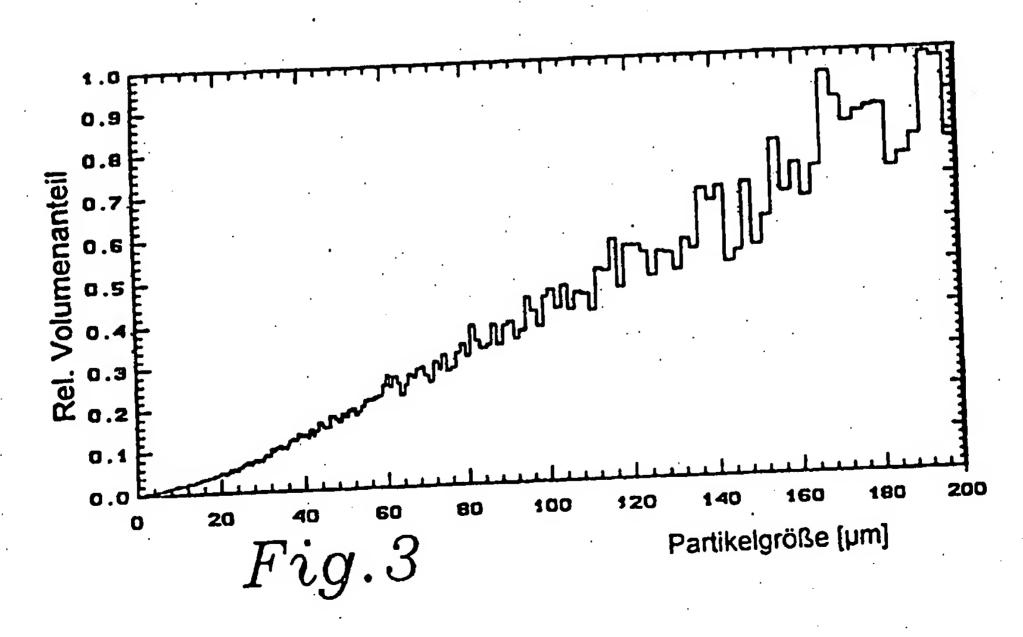
- 9. Arzneistoffvorrat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß dieser in einer in einem Inhalator einsetzbaren Halterung enthalten ist.
- 10. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß dieser mit der Halterung in einem licht-, luft- und feuchtigkeitsgeschützten Behältnis bevorratet ist.
- 11. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Behältnis Teil der Verschluß-kappe des Inhalators ist.

ERSATZBLATT



ERSATZBLATT





ERSATZBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 93/01158

A. CLAS	SIFICATION OF SUBJECT MATTER	100 06432/10	
Ir	it. Cl. 5 A61M15/00; A61K9	/20; A61J3/10	
According to	International Patent Classification (IPC) or to both nat	ional classification and IPC	
B FIFL	OS SEARCHED		
Minimum do	numentation searched (classification system followed by cl	issification symbols)	
1	nt. Cl. 5 A61M		
		and the supplements are included in the	fields searched
Documentation	on searched other than minimum documentation to the exte	DI CHAI SUCH COCUMENS are really	
Electronic da	ta base consulted during the international search (name of	data base and, where practicable, search te	rms used)
·			
	•		
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Dalament to alsia No.
Category*	Ciution of document, with indication, where app	ropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
·. y	EP,A,0 407 028 (FISONS PLO	:)	1,3,4
^	9 January 1991		
	cited in the application see column 2, line 12 - co	nlumn 3. line	
	20		
		Tochnologie	5
Α	SUCKER H 'Pharmazeutische 1978, G THIEME VERLAG, ST	UTTGART	
	see page 303, column 2, 1	ine 18 -	
	line 40		
	P LIST 'Hagers Handbuch d	- er	5
A	l nharmazeutischen Praxis'		
	1971, SPRINGER VERLAG, BE	RLIN	
	Direct pressing of medica see page 709	ineri o s	
		•	
		-/	
		·	
		Sec patent family annex.	
Furth	er documents are listed in the continuation of Box C.	"T" later document published after the ial	emational filing date or priority
• Specia	categories of cited documents:	date and not in conflict with the app the principle or theory underlying the	INCESTION AND AND AND AND AND AND AND AND AND AN
1 to be c	ent defining the general state of the art which is not considered f particular relevance		and almost invited from Canada Se
1	document but published on or after the international filing date that which may throw doubts on priority claim(s) or which is sent which may throw doubts on priority claim(s) or which is	considered sovel of capital to takes sign	188
cited :	to establish the publication date of another citation or other is reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the	he claimed invention cannot be
"O" docum	seat referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	considered to involve an inventor or combined with one or more other such being obvious to a person skilled in	TO CONTROL OF SAME ASSESSMENT
"P" docus	sent published prior to the international filing date but later than	DETUE GOARDER OF PETERS	ns family
the pr	ority data claimed	Date of mailing of the international s	
Date of the	actual completion of the international search	14 September 1993	(14.09.93)
07 Se	ptember 1993 (07.09.93)	14 Ochomod, 1999	
Name and	mailing address of the ISA/	Authorized officer	
Eur Facsimile	opean Patent Office	Telephone No.	
- «Calibile	No.		-

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 93/01158

	On). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A A	EP,A,O 358 105 (BASF AG) 14 March 1990 see the whole document	3,4,6
		·
·		
. •		
·		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9301158 SA 75231

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.

The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

07/09/93

Patent document	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0407028	09-01-91	CA-A- JP-A- US-A-	2017883 3018376 5176132	30-11-90 25-01-91 05-01-93
EP-A-0358105	14-03-90	DE-A- JP-A- US-A-	3830353 2107260 5073379	15-03-90 19-04-90 17-12-91
				·
	·			
			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	•			
				•

	<u> </u>		Internationales Autenzeiteiten	
			Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)6	
		lassifikation (IPC) oder nach der nationalen	Klassifikation and for IPC	
Int.Kl.	5 A61M15/0	0; A61K9/20;	A61J3/10	
II. RECHER	CHERTE SACTICE	BIFTE		
		Recherchierter M	lindestprüfstoff ¹	
			(Jassifikationssymbole	
Klassifikati	onssytem			
Int.K1.	E	A61M		
Int.KI.	3	70277		<u>'</u>
		Recherchierte nicht zum fillndestprüfstoff g	chbrende Veröffentlichungen, soweit diese	
	•	unter die recherchierte	in Pacudeniese inien	
<u>.</u>				
		:		
		Arm trate were 9		
	ILACIGE VEROFFE		ter Aposhe der maligeblichen Teile 13	Betr. Anspruch Nr.13
Arto	Kennteichnung de	r Veröffentlichung 11 , soweit erforderlich unt	ice migrate at	
		4		1 2 4
X	EP,A,O	407 028 (FISONS PLC)		1,3,4
		ar 1991		
	in der	Anmeldung_erwähnt	24. 2 7.41.	Ì
	siehe S	palte 2, Zeile 12 - Spa	ite 3, Zeile	
ŀ	20		•	
		u International Tool	nologie!	5
 	SUCKER	H 'Pharmazeutische Tech	CART	
	19/8,	G THIEME VERLAG , STUTT	1e 18 -	
		eite 303, Spalte 2, Zei	16 10	
	Zeile 4	PU .	·	}
	DITET	'Hagers Handbuch der	•	5
A	P LIST	eutischen Praxis'	•	
	1071	SPRINGER VERLAG , BERLI	IN :	·
	Direkte	es Pressen von Arzneisto	offen	
		Seite 709		
	2 telle	DE 1 CE 7 C J		
	1	·	-/	
-		to the state of th		·
		ngegebenen Veröffentlichungen 10:	To Spätere Veröffentlichung, die nach dem	Internationalen An-
del	finiert, aber nicht als	n allgemeinen Stand der Technik besonders bedeutsam anzusehen ist	meldofatum oder dem Prioritätsdatum vist und mit der Anmeldung nicht kollidie	rt, sonderd nur zum
"b;" gli	eres i)akument, das j	edoch erst am oder nach dem interna- veröffentlicht worden ist	Verständnis des der Erfindung zugrunde oder der ihr zugrundeliegenden Theorie	Hallettett Luuriha
MI Va	chilentlichung, die pe	eignet ist, einen Prioritätsanspruch	eve verstehelichnen von besonderer Bedeuti	ing: die beanspruch-
ZW	eifelhaft erscheinen 24	anderen im Recherchenbericht ge-	te firfindung kann nicht als neu oder au keit beruhens betrachtet werden	sumesuren rank
	VachHantlichun	g belegt werden soll oder die aus einem ; nd angegeben ist (wie ausgeführt)	eve Veriffentlichung von besonderer Bedeut	ung; die beanspruch-
0 V	erattentlichung, die sie	ch auf eine mundliche Offenbarung,	te Erfindung kann nicht als auf erfinder ruhend betrachtet werden, wenn die Vert	offentichung mu
eir	ne Benutzung, eine At	usstellung oder andere Maûnahmen	einer oder menreren anderen Verorrentu	CURUBED CHESEL MAIA.
# W W	zieht zöffenllichung, die vo	e dem Internationalen Anmeldeda-	einen Fachmann nahellegena ist	
tu	m, aber nach dem bea cht worden ist	nspruchten l'rioritatsdatum veroffent-	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derseiber	Leconsmus in
1 "	MI MAIREN 191			
IV. BESC	HEINIGUNG			
•		nationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Reche	rchenberichts
		MBER 1993		1 6 00 00
1 .	U/.3EF1E	TULN 1999		1 4. 09. 93
Internation	ale Recherchenbehörd	le .	Unterschrift des bevollmachtigten Bedle	osleten .
		AISCHES PATENTAMT	VEREECKE A.	

	LAGIGE VEROFFENTIJCHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der muligeblichen Telle	Betr. Anspruch Nr.
Art °	Remarkiehnung der Verorreimentung	
	EP,A,O 358 105 (BASF AG) 14. März 1990	3,4,6
	siehe das ganze Dokument	
		•
•		
) ?
		·

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9301158 75231 SA

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentsamilien der im ohengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

07/09/93

EP-A-0407028 EP-A-0358105	Veröffentlichung 09-01-91	CA-A- JP-A-	2017883	30-11-90	
EP-A-0358105		US-A-	3018376 5176132	25-01-91 05-01-93	
•	14-03-90	DE-A- 3830353 JP-A- 2107260 US-A- 5073379		15-03-90 19-04-90 17-12-91	
			· · · · · ·		
		· : :			
	· .				
			· ·		